

Institut für Pathologie

■ Direktor: Prof. Dr. Hans H. Kreipe

Tel.: 0511 / 5324500 • E-Mail: pathologie@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/institute/pathologie

Forschungsprofil

Die 3 Forschungsschwerpunkte des Instituts für Pathologie der MHH lassen sich einem Bereich Methodenentwicklung und zwei durch Organsysteme und ihre Erkrankungen definierten Bereichen zuordnen. Der Bereich Methodenentwicklung vereint die spezifische Kompetenz der Pathologie hinsichtlich Gewebezugang, Gewebeasservierung und mikroskopischer Analyse mit neuen Verfahren der biomedizinischen Forschung. Hierzu gehören die Kombination von Lasermikrodissektion komplexer Gewebe mit quantitativer PCR, mi-RNA-Array, Methylierungsanalysen, Massenspektrometrie von Peptiden und Matrix-CGH; ferner die In-situ Hybridisierung und die Erzeugung von „Tissue-Arrays“. Kooperationen mit anderen Abteilungen der MHH und in Forschungsverbänden basieren vor allem auf diesen innovativen methodischen Ansätzen der Gewebeanalyse (z.B. Forschergruppen Leberzellkarzinom, Lungentransplantation, Protokollbiopsie-Programm der Nephrologie). Die beiden weiteren Bereiche sind durch Organsysteme und ihre Erkrankungen vorgegeben, in denen das Institut eine besondere diagnostische Kompetenz mit Untersuchungen zur Pathogeneseforschung und der klinischen Pathologie verknüpft. Hierzu gehören das Knochenmark (Konsiliarpathologie, Referenzinstitution für die Deutsche CML Studie und andere Therapiestudien) und die Mamma (Konsiliarpathologie, Referent zum Mammakarzinom in der Internationalen Akademie für Pathologie, Referenzpathologie im Mammographie-Screening Programm).

Fibrose und chronisches Transplantatversagen

Den häufigsten Grund für ein Transplantatversagen stellt die chronische Transplantatorganopathie dar. Dabei kommt es zu einer interstitiellen Fibroblasten- und Myofibroblastenproliferation mit zunehmender Produktion extrazellulärer Matrix, begleitet von einem Schwund funktionellen Parenchyms und einem progredienten und irreversiblen Funktionsverlustes des Transplantates. Die Pathogenese dieses Prozesses ist im Gegensatz zur akuten Abstossung noch weitgehend unverstanden. Folgende Elemente des pathogenetischen Szenarios, das für einen ausbleibenden Langzeiterfolg bei Organtransplantation verantwortlich ist, sind zu unterscheiden und bilden unterschiedliche potentielle therapeutische Interventionsebenen:

1. Noxe (infektiös, Rejektion, toxisch)
2. Entzündungsreaktion und Effektormoleküle
3. epitheliale Regeneration und Reparatur
4. irreversibler mesenchymaler Texturumbau

Traditionell konzentriert sich die Transplantationsforschung auf die beiden erstgenannten Punkte. Allerdings haben sich in den letzten Jahren neuere Erkenntnisse eingestellt, die zeigen, dass an den

Folgeereignissen, epitheliale Regeneration und mesenchymale Remodellierung, eigenständige bisher unbekannte zelluläre Reaktionen beteiligt sind. Sowohl im tierexperimentellen Modell als auch im Humansystem konnte gezeigt werden, dass entgegen eines bis dahin geltenden Dogmas nicht nur eine lokale Regeneration und Proliferation epithelialer Zellen an der Gewebereparatur beteiligt, sondern dass es zu einer Immigration von Vorläuferzellen aus der Zirkulation kommt, die an der epithelialen Regeneration mitwirken.

Nicht nur Zellen, die zur epithelialen Regeneration beitragen, können einen Ursprung außerhalb des Transplantates aufweisen, sondern auch Fibroblasten der Vernarbungsreaktion können offensichtlich eine Extraorgan-Herkunft besitzen. Dies konnte u.a. im tierexperimentellen Modell zur Bleomycin-induzierten Lungenschädigung demonstriert werden. In diesen Studien wurde nachgewiesen, dass die interstitielle Fibrose durch mesenchymale Zellen aus dem Knochenmark mit verursacht wird. Wir konnten als erste nachweisen, dass sich die Bronchiolitis obliterans bei Lungen TX unter Beteiligung empfängereigener Fibroblasten entwickelt. Vor dem Hintergrund einer allogenen Transplantation stellt die Transplantatorganopathie ein einzigartiges Modellsystem zur Untersuchung fibrosierender Umbauprozesse parenchymatöser Organe im Menschen dar. Nur hier läßt sich der quantitative und qualitative Beitrag von aus der Zirkulation einwandernder Fibroblastenvorläufern gezielt untersuchen.

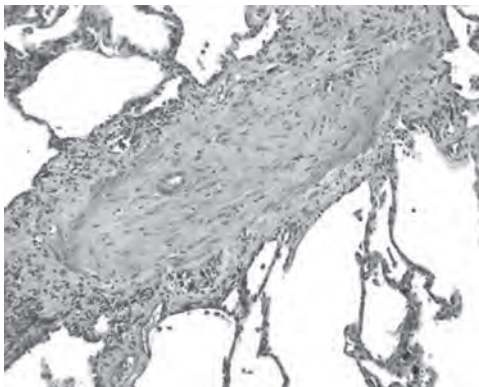


Abb 1.: Bronchus einer Transplantatlunge mit einem fibrotischen Verschluss, entsprechend einer Bronchiolitis obliterans

An transplantierten Organen wurden Chimärismusanalysen zunächst in kreuzgeschlechtlichen Konstellationen zwischen Spender und Empfänger durchgeführt und stützten sich auf den Nachweis des Y-Chromosoms (männlicher Empfänger bei weiblichem Spender). Wir haben als Erste eine Technik eingeführt, die eine Laser-Mikrodissektion an immunmarkierten Zellen mit einer PCR-Analyse hoch polymorpher Genabschnitte (short tandem repeats bzw. STR), dem in der Gerichtsmedizin geläufigen sog. „genetischen Fingerabdruck“, kombiniert. Mit Hilfe dieser Methode lässt sich in nahezu jeder Biopsie unabhängig von einer gegengeschlechtlichen Konstellation der Chimärismus studieren. In Verlaufsbiospien nach Lebertransplantation ließ sich ein regelmäßiger Chimärismus demonstrieren, der mit dem Verlauf zunahm und eher das Gallengangs- als das Leberepithel betraf. Interessanterweise war dieser Chimärismus jedoch nicht organprotektiv, sondern eher mit einem höheren Grad der Transplantatschädigung oder einer Rekurrenz der Grundkrankheit assoziiert. Ein ähnlicher Zusam-

menhang fand sich in der Lunge, indem im resezierten Lungentransplantat regelmäßig ein epithelialer Chimärismus anzutreffen war, der sich umso ausgeprägter darstellte, je größer die vorangegangene Transplantatschädigung war. Bei Nierentransplantation war ein protektiver Effekt eines Chimärismus ebenfalls nicht zu verzeichnen. Da die empfängereigenen Vorläuferzellen immunologisch privilegiert sein dürften, sind wir der Frage nachgegangen, ob in das Transplantat immigrierten Vorläuferzellen des Spenders zur Tumorentstehung in Transplantaten beitragen. Es erwies sich, dass alle untersuchten malignen Leber- und Nierentumoren ausschließlich von Zellen des Spenders abgeleitet waren.

In einem aktuellen Schritt haben wir die Untersuchungen auf nicht-epitheliale Zellen ausgedehnt. Dabei konnten wir erstmals zeigen, dass Myofibroblasten bei der Bronchiolitis obliterans nach Lungen TX in signifikantem Umfang aus dem Organempfänger entstammen.

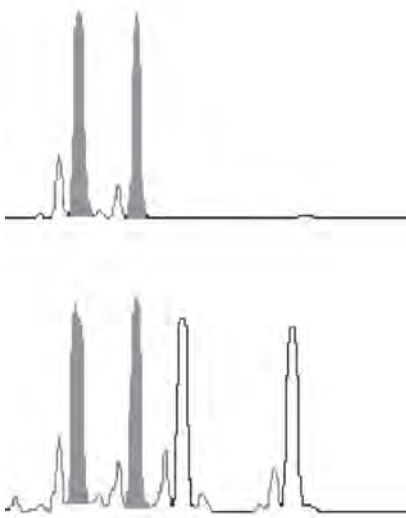


Abb. 2: DNA-Fingerprint mikrodissasierter Fibroblasten bei Bronchiolitis obliterans: die obere Reihe zeigt die beiden Allele des Empfängers. Diese finden sich in den Fibroblasten (untere Reihe) wieder, was zeigt dass diese aus dem Empfänger, wahrscheinlich seinem Knochenmark, stammen. Die weißen Peaks markieren die Allele des Organspenders, die hier weniger als 50% ausmachen. 10%-60% der Fibroblasten bei Bronchiolitis obliterans entstammen dem Empfänger und nicht dem Spender.

Mit der Messung und Erfassung von fibrosierenden Remodellierungsprozessen haben wir uns bereits zuvor insbesondere im Knochenmark befasst. Es wurde eine Methode zur Faserdichtenquantifizierung entwickelt und in klinischen Studien evaluiert. Darüber hinaus wurde ein Verfahren etabliert, das die reproduzierbare quantitative Analyse von mRNA-Spezies in Formalin fixierten und Paraffin-eingebetteten Gewebeproben gestattet. Mit Hilfe dieser Methode werden sowohl fibrogene Zytokine in fibrosierenden Prozessen als auch die Fibroblastenaktivierung durch Analyse von Kollagen- und Kollagenasegene untersucht. Hierbei zeigte sich, dass die Fibrose im Knochenmark von einer Aktivierung bestimmter Metalloproteinasen begleitet wird. Ferner konnten wir zeigen, dass bei Knochenmarkfibrose bestimmte „bone morphogenetic proteins“ vermehrt exprimiert werden. Die Methodik wurde bereits in mehreren Studien auf Transplantate, auch in Kombination mit Mikrodissektion übertragen.

Kleine (max. 22 Nukleotide), nicht-kodierende, Doppelstrang RNA-Moleküle können regulierenden Einfluß auf die Expression von Genen mit komplementärer Sequenz haben und gehören zur Familie von in der Evolution hoch konservierten regulatorischen Molekülen. Man bezeichnet diese kleinen

regulatorischen RNA-Moleküle als mikro- bzw. miRNA. In Säugetieren wurden bisher mehrere hundert verschiedene regulatorische miRNA Moleküle identifiziert, von denen einige gewebs- und andere entwicklungspezifische Expressionsmuster aufweisen, was auf eine zentrale regulatorische Funktion in der Zelldifferenzierung hinweist.

Für die Analyse von miRNA wurde gemeinsam mit dem Institut für technische Chemie ein Expressions-Array entwickelt und an Zelllinien erfolgreich ausgetestet. Die miRNA ist für die Analyse im formalinfixierten Gewebe besonders geeignet, da größere RNA-Spezies eher degradiert und kleinere Moleküle davon verschont werden. Inwieweit diese Regulatormoleküle an der Aktivierung und Rekrutierung von Fibroblasten beteiligt sind, soll im Rahmen weiterführender Untersuchungen ermittelt werden.

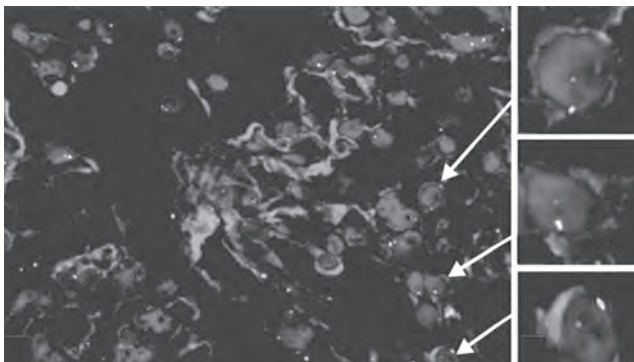


Abb.3: In der Doppelmarkierung mit fibroblastären Markern (rot) und Sonden für die Geschlechtschromosomen (rot=X und grün=Y) erwiesen sich die Fibroblasten bei der Bronchiolitis obliterans eines Mannes, dem eine weibliche Lunge transplantiert worden war, als männlich (XY), was die Besiedlung des Spenderorgans mit Fibroblasten des Spenders belegt.

Ziel dieser Projektes ist es, die Mechanismen aufzudecken, die die Rekrutierung und Aktivierung mesenchymaler Vorläuferzellen aus der Zirkulation in das Transplantat regulieren, und deren pathogenetische Bedeutung für die Entstehung der chronischen Transplantatnephropathie in experimentellen Modellsystemen zu klären. Die Kenntnis dieser Regulationsvorgänge bildet die Voraussetzung für neue Therapien, dieses bisher therapeutisch weitgehend unbeeinflussbaren Krankheitsbildes.

■ Projektleiter: D. Jonigk, V. Bröcker, H. Kreipe, gefördert durch DFG u. IFB

Weitere Forschungsprojekte

Identifizierung Apoptose-relevanter Gene in Megakaryozyten der Chronischen Idiopathischen Myelofibrose; Beginn 10/2006, (Bo 1954/1-1)

■ Projektleiter: Oliver Bock, Hans Kreipe; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Quantifizierende Analyse megakaryozytärer Genexpression bei Chronischen Myeloproliferativen Erkrankungen mit prospektiver Myelofibrose Beginn 07/2005, (10-2191-Bo)

■ Projektleiter: Oliver Bock, Hans Kreipe; Förderung: Deutsche Krebshilfe

Aberrante DNA-Methylierungsmuster in Knochenmarkzellen präblastärer Myeloproliferationen

■ Projektleiter: PD Dr. U. Lehmann, Prof. Dr. H. Kreipe; Förderung durch die Deutsche Krebshilfe (10-1842-Le I)

Aberrante DNA-Methylierung von microRNA-Genen in präneoplastischen Leberzellschädigungen und hepatozellulären Karzinomen

■ Projektleiter: PD Dr. U. Lehmann, Prof. Dr. H. Kreipe; Förderung durch die DFG im Rahmen der klin. Forschergruppe „Molekulare Grundlagen und konsekutive Therapieansätze beim hepatozellulären Karzinom“ (KF0-119 / TP1; LE 1291/1-1)

Methylierungsprofile verschiedener Subtypen des Mammakarzinoms

■ Projektleiter: PD Dr. U. Lehmann

Regulation der Expression und Funktion von microRNAs im Mammakarzinom

■ Projektleiter: PD Dr. U. Lehmann

Qualitätssicherung in der diagnostischen Immunhistochemie

■ Projektleiter: R. von Wasielewski, M. Mengel; Förderung durch Deutsche Krebshilfe

Redifferenzierung von Schilddrüsenkarzinomen – Monitoring und tierexperimentelle Ansätze

■ Projektleiter: R. von Wasielewski; Förderung: Deutsche Krebshilfe

Originalpublikationen

Athanassiadi K, Reiffen HP, Dickgreber N, **Laenger F**, Eschenbruch CM, Wilhelmi M, Haverich A: A different surgical approach for an intrathoracic expanding hematoma. J Thoracic Cardiovasc Surg 2007, 133(3): 832-4.

Balkow S, Krux F, Loser K, **Becker JU**, Grabbe S, Dittmer U: Friend retrovirus infection of myeloid dendritic cells impairs maturation, prolongs contact to naive T cells, and favors expansion of regulatory T cells. Blood 2007; 110(12): 3949-58.

Becker JU, Hoerning A, Schmid KW, Hoyer PF: Immigrating progenitor cells contribute to

human podocyte turnover. Kidney Int 2007; 72(12): 1468-73.

Bock O, Hussein K, Brakensiek K, Buhr T, Schlué J, Wiese B, Kreipe H: The Suppressor of Cytokine Signalling -1 (SOCS-1) gene is overexpressed in Philadelphia chromosome negative chronic myeloproliferative disorders. Leuk Res 2007; 31(6): 799-803

Brakensiek K, Wingen, LU, Länger F, Kreipe H, Lehmann U: Quantitative high resolution CpG island mapping using Pyrosequencing™ reveals disease-specific methylation patterns of

the CDKN2B gene in Myelodysplastic Syndrome and Myeloid Leukemia. *Clin Chem* 2007; 53(1): 17-23.

Büsche G, Ganser A, Schlegelberger B, von Neuhoff N, Gadzicki D, Hecker H, **Bock O**, **Frye B**, **Kreipe H**: Marrow fibrosis and its relevance during imatinib treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2007; 21(12): 2420-7.

Büsche G, **Hussein K**, **Bock O**, **Kreipe H**: JAK2V617F mutation in a patient with Philadelphia-chromosome-positive chronic myeloid leukaemia – histopathological findings within bone marrow. *Lancet Oncology* 2007; 8(10): 863-4.

Buesche G, Teoman H, Wilczak W, Ganser A, Hecker H, Wilkens L, Göhring G, Schlegelberger B, **Bock O**, Georgii A, **Kreipe H**. Marrow fibrosis predicts early fatal marrow failure in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2007 Nov 22 [Epub ahead of print].

Christgen M, Ballmaier M, **Bruchhardt H**, **von Wasielewski R**, **Kreipe H**, **Lehmann U**: Identification of a distinct side population of cancer cells in the Cal-51 human breast carcinoma cell line. *Mol Cell Biochem*. 2007; 306(1-2): 201-12.

Clewing JM, Antalffy BC, Lucke T, Najafian B, **Marwedel KM**, **Hori A**, Powel RM, Safo Do AF, Najera L, SantaCruz K, Hicks MJ, Armstrong DL, Boerkoel CF: Schimke immuno-osseous dysplasia: a linico-pathological correlation. *J Med Genet* 2007; 44(2): 122-30.

Diensthuber M, Götz F, **Länger F**, Lenarz T, Lenarz M: Extra- and intracranial dumbbell-shaped hemangiopericytoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007 Oct 2 (Epub ahead of print).

Diensthuber M, Ilnert T, Rodt T, Lenarz T, Samii M, **Brandis A**, Stöver T: Erythropoietin and Eryth-

ropoietin Receptor Expression in Vestibular Schwannoma: Potential Role in Tumor Progression. *Otology & Neurotology* 2007; 28(4): 559-565.

Dietel M, Ellis I, Höfler H, **Kreipe H**, Moch H, Dankof A, Kölbl K, Kristiansen G: Comparison of automated silver enhanced in-situ hybridisation (SISH) and fluorescence-ISH (FISH) for the validation of HER2 gene status in breast carcinoma according to the guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the College of American Pathologists. *Virchow's Arch* 2007; 451(1): 19-25.

Drube J, Geerlings C, Taylor R, **Mengel M**, Ehrlich JH: Fifteen-year remission of a steroid-resistant nephrotic syndrome sustained by cyclosporine A. *Pediatr Nephrol* 2007; 22(4): 600-2.

Gaedcke J, **Traub F**, **Milde S**, **Wilkens L**, **Stan A**, Ostertag H, **Christgen M**, **von Wasielewski R**, **Kreipe H**: Predominance of the basal type and HER-2/neu type in brain metastasis from breast cancer. *Modern Pathology* 2007; 20(8): 864-870.

Gamrekelashvili J, Krüger C, **von Wasielewski R**, Hoffmann M, Huster KM, Busch DH, Manns MP, Korangy F, Greten TF: Necrotic tumor cell death in vivo impairs tumor-specific immune responses. *J Immunol* 2007; 178(3): 1573-80.

Gawenda J, **Traub F**, Lück HJ, **Kreipe HH**, **von Wasielewski R**: Legumain expression as a prognostic factor in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 102(1): 1-6.

Göhring G, Karow A, Steinemann D, **Wilkens L**, Lichter P, Zeidler C, Niemeyer C, Welte K, Schlegelberger B: Chromosomal aberrations in congenital bone marrow failure disorders--an early indicator for leukemogenesis? *Ann Hematol* 2007; 86(10): 733-9.

Gwinner W, Erdbruegger U, **Mengel M**, Hafer C, Kittner J, Witte T, Voelker B, Haller H: Scleroderma-like acute renal crisis in a patient with scleromyxedema. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(7): 2063-7.

Haasper C, **Laenger F**, Rosenthal H, Knobloch KI, Moessinger E, Krettek C, Bastian L: Coccydynia due to a Benign Notochordal Cell Tumor. *Spine* 2007, 32: 394-6.

Hadem J, Cornberg M, **Langer F**, Schedel I, Kirchhoff T, Niedermeyer J, Manns MP, Schofl C: Making sense of muscle fatigue and liver lesions. [*Z Gastroenterol* 2007; 45(7): 609-11. German].

Hentschel DM, **Mengel M**, Boehme L, Liebsch F, Albertin C, Bonventre JV, Haller H, Schiffer M: Rapid screening of glomerular slit diaphragm integrity in larval zebrafish. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293(5): F1746-50.

Hesse E, Moessinger E, Rosenthal H, **Laenger F**, Brabant G, Petrich T, Gratz KF, Bastian L: Oncogenic osteomalacia: exact tumor localization by co-registration of positron emission and computed tomography. *J Bone Miner Res* 2007; 22(1): 158-62.

Honinghaus R, **von Wasielewski R**, Hewicker-Trautwein M, Freund M, Mischke R. Immunocytological detection of lymph node metastases in dogs with malignant epithelial tumours. *J Comp Pathol* 2007; 137(1): 1-8.

Hussein K, Brakensiek K, Buesche G, Buhr T, Wiese B, Kreipe H, Bock O: Different involvement of the megakaryocytic lineage by the JAK2 (V617F) mutation in Polycythemia vera, essential thrombocythemia and chronic idiopathic myelofibrosis. *Ann Haematol* 2007; 86(4): 245-53.

Hussein K, Bock O, Ballmaier M, Gohring G, Steinemann D, **Lehmann U**, Kemper J, **Buhr T, Kreipe H**: Familial polycythemia vera with non-germ line JAK2V617F mutation sparing the abnormal and clonal granulopoiesis. *Leukemia* 2007; 21(12): 2566-8 [case report, mit Originaldaten].

Hussein K, Bock O, Seegers A, Flasshove M, Henneke F, **Buesche G, Kreipe H**: Myelofibrosis evolving during Imatinib treatment of a chronic myeloproliferative disease with co-existing BCR-ABL translocation and JAK2V617F mutation. *Blood* 2007; 109(9): 4106-4107 [case report, mit Originaldaten].

Ikuerowo SO, Kuczyk MA, **von Wasielewski R**, Shittu OB, Jonas U, Machtens S, Serth J: p16INK4a expression and clinicopathologic parameters in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2007; 51(3): 732-7.

Imkamp F, **von Wasielewski R**, Musholt TJ, Musholt PB.: Rearrangement analysis in archival thyroid tissues: punching microdissection and artificial RET/PTC 1-12 transcripts. *J Surg Res* 2007; 143(2): 350-63.

Jonigk D, Lehmann U, Stuht S, Wilhelmi M, Haverich A, **Kreipe H, Mengel M**: Recipient-derived neoangiogenesis of arterioles and lymphatics in quilty lesions of cardiac allografts. *Transplantation* 2007; 84(10): 1335-42.

Koch M, **Mengel M**, Poehnert D, Nashan B: Effects of everolimus on cellular and humoral immune processes leading to chronic allograft nephropathy in a rat model with sensitized recipients. *Transplantation* 2007; 83(4): 498-505.

Kumpers P, Gueler F, Rong S, **Mengel M**, Tossidou I, Peters I, Haller H, Schiffer M: Leptin is a

co-activator of TGF- β in unilateral ureteral obstructive kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007; 293(4): F1355-62.

Lechel A, Holstege H, Begus Y, Schienke A, Kamino K, **Lehmann U**, Kubicka S, Schirmacher P, Jonkers J, Rudolph KL: Telomerase deletion limits progression of p53-mutant hepatocellular carcinoma with short telomeres in chronic liver disease. *Gastroenterology* 2007; 132(4): 1465-1475.

Lehmann U, Wingen LU, **Brakensiek K**, Wedemeyer HH, Becker T, Heim A, **Metzig K**, **Hasemeier B**, **Kreipe H**, **Flemming P**: Aberrant DNA methylation is a frequent event in hereditary haemochromatosis and precedes cirrhosis. *Hum Mol Genet* 2007; 16(11): 1335-1342.

Lenarz M, Durisin M, Becker H, **Brandis A**, Lenarz T: A case of multiple primary tumors of the anterior skull base. *Skull Base* 2007; 17(2): 153-6.

Lenarz M, Durisin M, Kamenetzki P, Becker H, **Kreipe HH**, Lenarz T: Cavernous hemangioma of the internal auditory canal. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007; 264(5): 569-571.

Ma B, **von Wasielewski R**, Lindenmaier W, Dittmar KE: Immunohistochemical study of the blood and lymphatic vasculature and the innervation of mouse gut and gut-associated lymphoid tissue. *Anat Histol Embryol* 2007; 36(1): 62-74.

Martinez R, Roggendorf W, Baretton G, **Klein R**, Toedt G, Lichter P, Schackert: Cytogenetic and molecular genetic analyses of giant cell glioblastoma multiforme reveal distinct profiles in giant cell and non-giant cell subpopulations. *Cancer Genet Cytogenet.* 2007, 175:26-34.

Meier M, Beigel A, Schiffer L, Lotz J, Hiss M, **Mengel M**, Haller H, Schwarz A: Magnetic resonance (MR) imaging in a patient with chronic lithium nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(1): 278-9.

Meier M, Menne J, Park JK, Holtz M, Gueler F, Kirsch T, Schiffer M, **Mengel M**, Lindschau C, Leitges M, Haller H: Deletion of Protein Kinase C- ϵ Signaling Pathway Induces Glomerulosclerosis and Tubulointerstitial Fibrosis In Vivo. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18(4): 1190-1198.

Mengel M, Chapman JR, Cosio FG, Cavaille-Coll MW, Haller H, Halloran PF, Kirk AD, Mihatsch MJ, Nankivell BJ, Racusen LC, Roberts IS, Rush DN, Schwarz A, Seron D, Stegall MD, Colvin RB: Protocol Biopsies in Renal Transplantation: Insights into Patient Management and Pathogenesis. *Am J Transplant* 2007; 7(3): 512-517.

Mengel M, Gwinner W, Schwarz A, Bajeski R, Franz I, **Bröcker V**, Becker T, Neipp M, Klemptner J, Haller H, **Kreipe H**: Infiltrates in protocol biopsies from renal allografts. *Am J Transplant* 2007; 7(2): 356-65.

Menne J, Park JK, Shushakova N, **Mengel M**, Meier M, Fliser D: The continuous erythropoietin receptor activator affects different pathways of diabetic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(7): 2046-53.

Merseburger AS, Serth J, von der Heyde E, Kobierski A, Wegener U, **Mengel M**, Jonas U, Kuczyk M: Heterogeneous p27(Kip1) expression within primary renal cell cancers, their invasive margins and peritumoral renal parenchyma correlation with pathological and prognostic features. *Urol Int* 2007; 79(2): 164-9.

Meyer TN, Schwesinger C, Wahlefeld J, Dehde S, Kerjaschki D, **Becker JU**, Stahl RA, Thaiss F: A

new mouse model of immune-mediated podocyte injury. *Kidney Int* 2007; 72(7): 841-52.

Plentz RR, Park YN, Lechel A, Kim H, Nellessen F, Langkopf BH, **Wilkens L**, Destro A, Fiamengo B, Manns MP, Roncalli M, Rudolph KL: Telomere shortening and inactivation of cell cycle checkpoints characterize human hepatocarcinogenesis. *Hepatology* 2007; 45(4): 968-76.

Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Sis B, Halloran PF, Birk PE, Campbell PM, Cascalho M, Collins AB, Demetris AJ, Drachenberg CB, Gibson IW, Grimm PC, Haas M, Lerut E, Liapis H, Mannon RB, Marcus PB, **Mengel M**, Mihatsch MJ, Nankivell BJ, Nickleit V, Papadimitriou JC, Platt JL, Randhawa P, Roberts I, Salinas-Madruga L, Salomon DR, Seron D, Sheaff M, Weening JJ. Banff '05 Meeting Report: Differential Diagnosis of Chronic Allograft Injury and Elimination of Chronic Allograft Nephropathy ('CAN'). *Am J Transplant*. 2007; 7(3): 518-26.

Steimle C, **Lehmann U**, Temerinac S, Goerttler PS, **Kreipe H**, Meinhardt G, Heimpel H, Pahl HL.: Biomarker analysis in polycythemia vera under interferon-alpha treatment: clonality, EEC, PRV-1, and JAK2 V617F. *Ann Hematol* 2007; 86(4): 239-44.

Stuht S, Gwinner W, Franz I, Schwarz A, **Jonigk D**, **Kreipe H**, Kerjaschki D, Haller H, **Mengel M**: Lymphatic neoangiogenesis in human renal allografts: results from sequential protocol biopsies. *Am J Transplant* 2007; 7(2): 377-84.

Winter C, Taut K, Srivastava M, **Länger F**, Mack M, Briles DE, Paton JC, Maus R, Welte T, Gunn MD, Maus UA : Lung-specific overexpression of CCL2 enhances the host defense to Streptococcus pneumoniae infection in mice: role of the CCL2-CCR2 axis. *J Immunol*, 2007 178: 5828-5838.

Winter C, **Taut K**, **Länger F**, Mack M, Briles DE, Paton JC, Maus R, Srivastava M, Welte T, Maus UA: FMS-like tyrosine kinase 3 ligand aggravates the lung inflammatory response to Streptococcus pneumoniae infection in mice: role of dendritic cells. *J Immunol*. 2007 179:3099-108.

Woywodt A, Hellweg S, Schwarz A, Schaefer RM, **Mengel M**: A wild zebra chase. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22(10): 3074-7

Ye FC, Blackburn DJ, **Mengel M**, Xie JP, Qian LW, Greene W, Yeh IT, Graham D, Gao SJ: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus promotes angiogenesis by inducing angiopoietin-2 expression via AP-1 and Ets1. *J Virol* 2007; 81(8): 3980-3991.

Übersichtsarbeiten

Christgen M, **Lehmann U**: MDA-MB-435: The questionable use of a melanoma cell line as a model for human breast cancer is going on. *Cancer Biol Ther* 2007; 6(9): 1355-7 [Übersicht, begutachtet].

Hussein K, **Bock O**, **Kreipe H**: Histological and molecular classification of chronic myeloproliferative disorders in the age of JAK2: persistence of old questions despite new answers. *Pathobiology* 2007; 74(2): 72-80 [Übersicht, begutachtet].

Länger F, **Hille U**, **Kreipe HH**: Seltene maligne Mammatumoren; Frauenheilkunde up2date 2007 6:483-506.

Buchbeiträge

Soudah B, **Marwedel M**, Gebel M, **Kreipe H**: Feinnadelaspiration (FNA) der Leber und Gallengänge. In: Klinische Zytologie, Schenck U, Schenck UB (Hrsg), W. Zuckschwerdt Verlag, 87-97, 2007.

Abstracts

2007 wurden insgesamt 15 Abstracts publiziert.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

O. Bock (Prof. Dr.): Gutachtertätigkeiten für Journal of Pathology, British Journal of Haematology, Haematologica, Leukemia Research, Human Pathology.

H. H. Kreipe (Prof. Dr.): Gutachtertätigkeiten für Fachzeitschriften: Cancer Research, Nature Clinical Practice Nephrology, British Journal of Cancer, Journal of Clinical Pathology, Clinical Cancer Research, Journal of Pathology, Pathology - Research and Practice, International Journal of Cancer, Annals of Hematology, Cells Tissues Organs, Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, Virchows Archive, BioTechniques, Pathobiology ; für Drittmittelgeber: Deutsche Forschungsgemeinschaft, Deutsche Krebshilfe, Sander-Stiftung, National Health Service (NHS/UK).

U. Lehmann-Mühlenhoff (Prof. Dr.): Gutachtertätigkeiten für Fachzeitschriften: BMC Cancer, Exp Opin Med Diagn, Gastroenterology (2x), Genes Chromosome Cancer, International Journal of Cancer, Journal of Cell Molecular Medicine, Laboratory Investigation, Neoplasia (3x), Pharmacogenomics; für Drittmittelgeber: START-Programm der RWTH Aachen, Deutsche Krebshilfe, Irish Health Research Board; (jeweils Personal- und Sachmittel für ein Forschungsvorhaben); Begutachtung von Promotionsarbeiten an der MHH.